

頭頸部扁平上皮癌におけるmiR-34aとPD-L1の検討と マイクロRNAに関連した腫瘍マーカーの検索

著者	東 賢二郎
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3785号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124197

氏 名	ひがし けんじろう 東 賢二郎
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学 位 論 文 題 目	頭頸部扁平上皮癌における miR-34a と PD-L1 の検討と マイクロ RNA に関連した腫瘍マーカーの検索
論 文 審 査 委 員	主査 教授 香取 幸夫 教授 堀井 明 教授 神宮 啓一 教授 館 正弘

論 文 内 容 要 旨

頭頸部扁平上皮癌における腫瘍マーカーとなりうるマイクロ RNA の検索を目的として、1) 頭頸部扁平上皮癌 8 症例の手術検体の正常粘膜と腫瘍組織の網羅的発現解析を行った。その結果、正常粘膜と腫瘍組織で、4 症例以上で共通して変化する頭頸部癌関連マイクロ RNA 3 つを抽出した。2) 血漿からマイクロ RNA を抽出し、定量を行った。その結果、これら 3 つのマイクロ RNA のうち、2 つが循環マイクロ RNA と考えられた。3) 以前、我々のチームが頭頸部癌予後不良予測マイクロ RNA として同定した miR-34a を手術前後の頭頸部癌患者血漿を用いて定量したところ、上記 2 種と同様に、循環マイクロ RNA として検出可能で、腫瘍マーカーとなりうることを証明した。

近年、miR-34a が急性骨髄性白血病や非小細胞肺癌において免疫チェックポイントタンパクである PD-L1 発現調整に関与していると報告された。頭頸部扁平上皮癌における PD-L1 と miR-34a の関係を明らかにするため、頭頸部扁平上皮癌細胞株を用い 4) PD-L1 タンパクと miR-34a 発現の比較を行い、頭頸部扁平上皮癌細胞株において PD-L1 タンパク発現と miR-34a 発現は逆相関していることを示した。また、5) miR-34a precursor/inhibitor の導入による PD-L1 RNA の変化をみると、miR-34a precursor 導入により PD-L1 発現は低下し、miR-34a inhibitor 導入により PD-L1 発現上昇を認めた。以上から頭頸部扁平上皮癌において miR-34a が PD-L1 発現を負に調節していることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 頭頸部扁平上皮癌における miR-34a と PD-L1 の検討とマイクロ RNA に関連した
腫瘍マーカーの検索

所属専攻・分野名 医科学専攻 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野

学籍番号 B4MD5113 氏名 東 賢二郎

東賢二郎氏は、頭頸部扁平上皮癌における腫瘍マーカーとなりうるマイクロ RNA の検索を目的として、1) 頭頸部扁平上皮癌 8 症例の手術検体の正常粘膜と腫瘍組織の網羅的発現解析を行った。その結果、正常粘膜と腫瘍組織で、4 症例以上で共通して変化する頭頸部癌関連マイクロ RNA 3 つを抽出した。2) 血漿からマイクロ RNA を抽出し、定量を行った。その結果、これら 3 つのマイクロ RNA のうち、2 つが循環マイクロ RNA と考えられた。3) 以前、我々が頭頸部癌予後不良予測マイクロ RNA として同定した miR-34a を手術前後の頭頸部癌患者血漿を用いて定量したところ、上記 2 種と同様に、循環マイクロ RNA として検出可能で、腫瘍マーカーとなりうることを証明した。さらに miR-34a が急性骨髄性白血病や非小細胞肺癌において免疫チェックポイントタンパクである PD-L1 発現調整に関与していると報告されていることに関係して、頭頸部扁平上皮癌における PD-L1 と miR-34a の関係を明らかにするため、頭頸部扁平上皮癌細胞株を用い 4) PD-L1 タンパクと miR-34a 発現の比較を行い、頭頸部扁平上皮癌細胞株において PD-L1 タンパク発現と miR-34a 発現は逆相関していることを示した。また、5) miR-34a precursor/inhibitor の導入による PD-L1 RNA の変化を観察し、miR-34a precursor 導入により PD-L1 発現が低下し miR-34a inhibitor 導入により PD-L1 発現が上昇することを明らかにし、頭頸部扁平上皮癌において miR-34a が PD-L1 発現を負に調節していることを示唆した。

以上の東賢二郎氏の研究は、将来、頭頸部癌に対する個別化治療を開発する一助となる、意義深いものと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。